



L'organisme
scientifique français
spécialisé en
agronomie tropicale

ALLERGIE ET CAOUTCHOUC NATUREL

H. de Livonnière

**CIRAD-CP
Programme Hévéa**

CIRAD-DIST
bibliothèque
Lavalette

~2001~

SOMMAIRE

1. Introduction	1
2. Historique	1
3. Le phénomène	2
4. Remèdes possibles	3
5. Dosage des protéines	4
6. Allergie et caoutchouc naturel	4
7. Enjeux et risques pour la filière	7
8. Situation aujourd'hui	8
9. Conclusion : transposition au cas des matelas	8

Annexe : Méthode de dosages des protéines les plus utilisées

1. Introduction

Les problèmes d'allergie sont une constante de l'industrie. Dans l'industrie du caoutchouc, ils n'existaient jusqu'en 1987 que ceux, mineurs, liés à la manipulation des produits chimiques et des solvants. En 1987, avec l'explosion de l'utilisation des gants d'examen et chirurgicaux sont apparus les premiers problèmes. En effet, pour répondre à l'envolée de la demande, les unités de production se sont multipliées sans garantie de rigueur dans la fabrication en particulier au niveau des étapes de lavage, coûteuses mais essentielles pour la sécurité des utilisateurs. Aujourd'hui, sous la pression du marché, des améliorations ont été apportées qui rendent l'usage des gants « latex » sans danger sur le plan des allergies. Il existe néanmoins une certaine suspicion vis à vis des produits manufacturés à partir de caoutchouc naturel. Le présent document fait le point sur cette question.

2. Historique

- 1920 - 1970 Eczémas, seules allergies connues dues aux additifs (accélérateurs, antioxygènes, autres produits chimiques).
- 1927 - 1930 Observation de rares cas d'œdème aux USA et en Allemagne, provoqués par des gants.
- 1979 Premiers cas reconnus d'urticaire dus aux gants (Mme A.F. Nutter).
- 1986 Premier choc anaphylactique peropératoire.
- 1986 - 87 "Effet SIDA", généralisation des gants à usage unique, explosion de la production, qualité mal contrôlée.
- 1989 Aux USA, déclaration de quinze cas de décès dus au contact avec des articles médicaux (sondes) en latex. Début de la campagne contre les produits en latex.
- 1990 Fin décembre, conférence organisée à Paris par le Pr F. Leynadier, mettant en présence les partenaires producteurs et utilisateurs.

Depuis, d'autres conférences de ce type se tiennent régulièrement à travers le monde
- 1998 La Malaisie considère qu'un taux maximum de 100 µg/g supprime le risque d'allergie pour les gants d'examen et met en place la norme correspondante.
- 1999 La CE crée le "ad hoc working group on medical devices manufactured from natural latex" qui propose une limite « acceptable » pour la teneur en protéines dans les gants ; ce seuil a été fixé à 200 µg/g (protéines/gants), accompagné d'une limite de 30 mg/dm² concernant la teneur maximale d'amidon autorisé pour les gants.

3. Le phénomène

Une réaction allergique est le résultat d'une réponse violente du système immunitaire à un stimulus provoqué par un corps étranger, le plus souvent une protéine. L'effet de cette réaction intense est la diffusion d'histamine qui peut avoir des conséquences diverses depuis la simple irritation cutanée jusqu'au choc violent, appelé choc anaphylactique, qui peut conduire à la mort par arrêt cardiaque subit. Il existe un processus de sensibilisation dans lequel l'exposition répétée à de petites doses d'allergène finit par mener à une réaction sévère lors d'expositions nouvelles. Trois niveaux de réaction se manifestent :

- **Simple dermatite de contact** avec apparition de rougeurs, cloques, démangeaisons sur la zone de contact. Les facteurs responsables sont : la transpiration, les résidus de savons ou de crèmes, le pH, l'amidon ou les poudres, l'exposition prolongée à une température excessive
- **Allergie de type IV** avec apparition d'un eczéma de contact sur la zone de contact 24 à 48 heures après le contact ou d'autres réactions inflammatoires de type prurit érythème papulo-vésiculeux. Les agents déclenchant le phénomène sont les produits chimiques entrant dans la formulation - accélérateurs thiuranes, MBT, carbonate, antioxydant, ainsi que certains plastifiants.
- **Allergie de type I** avec apparition dans les minutes qui suivent le contact, d'urticaire, d'un érythème, d'un œdème des voies respiratoires ou des paupières, de rhinites et -dans le cas extrême- d'un choc anaphylactique pouvant entraîner la mort. Les agents responsables du phénomène sont : les protéines hydrosolubles du latex, mais aussi les antibiotiques, les piqûres d'insecte, certains aliments comme les arachides, les kiwis, les bananes et d'autres fruits ou aliments dont l'activité dépendra de l'individu.

Afin de faciliter l'enfilage des gants il était d'usage de les revêtir d'une couche interne d'un agent anticollant, talque ou amidon. A ce dernier produit on ajoutait souvent de la silice ou de la magnésie pour garder la fluidité de la poudre ; l'une et l'autre sont fortement basiques et en présence d'humidité, la sueur de l'utilisateur, favorisaient l'extraction des résidus protéolytiques et leur entrée en contact avec la peau avec un risque de déclencher alors des allergies. De plus l'utilisateur des gants poudrés à l'amidon en les manipulant fréquemment, inhalait des particules d'amidon en suspension dans l'air et véhiculant les protéines de latex. Suivant ses antécédents génétiques, il développait plus ou moins rapidement des anticorps – immunoglobulines E, IgE- qui se fixaient sur certaines cellules (peau, muqueuses). C'est la phase de sensibilisation. Ces IgE, en présence de protéines de latex, provoquaient alors la libération d'histamine déclenchant les lésions décrites ci-dessus. Bien que cette pratique n'est pas complètement disparue, on trouve cependant de moins en moins de gants « poudrés ». Aujourd'hui le glissement interne des gants est assuré par la chlorination de la surface interne des gants obtenue en fin de process de fabrication ou par son revêtement par une fine couche d'un polymère .

Le tableau suivant donne une idée de l'importance du phénomène en fonction des professions exercées

Tableau 1 : Importance du phénomène allergie des gants suivant les populations

Population	Niveau d'incidence
<input type="checkbox"/> <u>générale</u>	1 - 1.5 %
<input type="checkbox"/> <u>atopique</u> (avec prédisposition héréditaire)	10 - 15 %
<input type="checkbox"/> <u>milieu médical</u>	
• chirurgiens et infirmières	7.5 - 10 %
• dentistes	10 à 13 %
<input type="checkbox"/> <u>enfants opérés multiples</u>	50 %
<input type="checkbox"/> <u>étudiants en Fac. dentaire 5^{ème} année</u>	
• gants poudrés	15 %
• gants non poudrés	0 %

d'après F. Leynadier - Journée technique sur les gants - 04.97

4. Remèdes possibles

L'allergénicité des gants est liée à la présence de protéines du latex de masse moléculaire comprise entre 5 et 110 kD (13 protéines identifiées à ce jour, dont 8 reconnues par la nomenclature internationale). Ces protéines portant des sites actifs reconnus par les sujets allergiques, il faut donc les éliminer ou neutraliser ces sites actifs appelés "épitopes". Plusieurs solutions s'offrent à l'industrie :

. remplacement des gants "latex" par des gants en élastomère de synthèse, moins confortables, plus chers ; sont-ils vraiment sans risque? Le tableau 2 ci-dessous indique les propriétés comparées par rapport au gant « latex » et les risques des élastomères de substitution possible principalement du fait de la présence de résidus provenant de la synthèse ou de la mise en œuvre ;

Tableau 2 : Risques liés à l’usage de gants en caoutchouc synthétique

Polymères	Prix/propriétés		Risques
Nitrile – NBR	Rr	<	Acrylonitrile : traces pouvant entrer en contact avec la peau.
	Mod	>	
	Prix	>	
Plychloroprène – CR	Confort	moindre	Incinération : dégagement de dérivés chlorés hautement toxiques
	Prix	>>	
Copolymères du styrène	Rr	<	Styrène monomère
	Mod	>	
	Prix	>	
PVC plastifié	Rr	<<	Chlorure de vinyl plastifiant
	AllR	<	
	Mod	>	
	Confort	médiocre	
	Prix	<	
Polyuréthane	Rr	>	Isocyanates Incinération : cyanamides Diphénylméthane
	Mod	>	
	AllR	<	
	Moindre	confort	
	Prix	>>	

Rr = résistance à la rupture ; Mod =module ; All / R = allongement à la rupture ;
< = inférieur ; << = très inférieur ; > = supérieur ; >> = très supérieur

M.D. Morris - Journal of Natural Rubber Research – 1994

- utiliser une matière première non allergène : la production d’un latex naturel centrifugé ne contenant pas de protéines est possible mais coûteuse ;
- mieux laver les gants au cours du process ;
- bannir l’amidon ; on obtient alors l’effet glissant par chlorination des gants ou dépôt, “enduction”, d’un film élastomère réputé non allergène : les épitopes (sites actifs responsables du phénomène) sont ainsi masqués.

5. Dosage des protéines

Les méthodes de dosage des protéines les plus utilisées sont données en annexe

6. Allergie et caoutchouc naturel

Le tableau 3 rappelle les différentes étapes du traitement du latex d'hévéa conduisant à la matière première destinée aux manufacturiers.

Procédés d’obtention du caoutchouc brut sur plantations

- La centrifugation n'élimine que partiellement les protéines, sauf si l'on utilise un couple constitué d'une enzyme (du type protéase) et d'un surfactant pour les dégrader, et si l'on procède à leur élimination par un double (ou triple) centrifugation; un autre procédé de concentration, peu répandu, le "crémage" est réputé fournir un latex concentré moins allergène.
- L'extraction du caoutchouc après coagulation délibérée à l'acide, traitement mécanique et lavage, puis séchage, assure l'élimination des protéines du sérum et d'une partie de celles liées au caoutchouc.
- L'extraction du caoutchouc après coagulation naturelle (fermentation) entraîne leur élimination par destruction biochimique et lavage des résidus protéolytiques; existe-t-il encore des résidus protéolytiques allergènes dans le caoutchouc sec ?

Tableau 3 : Procédés d'extraction ou de concentration du caoutchouc naturel sur plantation

Plantation –matériaux bruts	Usinage	Produit Final
Latex	Centrifugation-concentration	Latex concentré – LA HA
Latex	Coagulation à l’acide- laminage-séchage (air chaud/fumée)	ADS - RSS
Latex	Coagulation à l’acide- crêpage intense-lavage-séchage(air chaud)	Crêpe pale
Latex	Coagulation à l’acide-crêpage et ou granulation-séchage (air chaud)	TSR L TSR CV
Fonds de tasse/coagula	Mélangeage-fragmentation-granulation - crêpage-granulation-séchage	TSR 10 TSR 20

LA= Low Ammonia ; ADS = Air Dried Sheet ; TSR = Tecnically Specified Rubber ;
L = Latex
HA = High Ammonia ; RSS = Ribbed Smoked Sheet ; CV = Constant Viscosity

Manufacture

Suivant les performances recherchées pour les articles finis, en particulier parois minces à hautes propriétés élastiques, on utilise soit du latex concentré, soit du caoutchouc sec.

. Procédés humides utilisant le latex concentré

Parmi les procédés humides, celui de la fabrication des gants est le plus répandu. Les différentes étapes sont les suivantes :

- nettoyage des formes
- trempage dans une solution de coagulants et séchage des coagulants
- trempage dans un bain de latex et séchage
- lavage
- vulcanisation à 100-120°C
- application de l'agent anticollant (amidon de maïs)
- démoulage, contrôle, conditionnement.

. Procédés utilisant le caoutchouc sec

Trois étapes constituent le process général utilisant du caoutchouc sec naturel ou synthétique :

- 1) mélangeage en cours duquel on incorpore au caoutchouc les ingrédients entrant dans la formule de base : charges, plastifiants, produits chimiques; il s'effectue au moyen de puissantes machines : mélangeurs internes et ouverts, la température de travail est comprise entre 70 et 170°C
- 2) mise en forme qui permet l'obtention de feuilles, plaques, profilés ou ébauches,
- 3) cuisson ou vulcanisation qui rigidifie la forme de l'article tout en préservant son élasticité; cette vulcanisation se fait à des températures beaucoup plus élevées que celles indiquées pour le procédé humide : 140 à 200°C.

Dans le procédé humide, seules les étapes de lavage permettent l'élimination d'un pourcentage de protéines dépendant de la qualité et de l'intensité de ce lavage; la température de vulcanisation (100 à 120°C) ne suffit pas à dégrader les protéines, l'air chaud favorisant au contraire leur concentration à la surface des gants; la fluoration des gants est une méthode bien connue permettant d'éliminer la plupart des protéines.

Dans le procédé sec, la matière première de base est déjà très appauvrie (caoutchouc naturel) ou exempte (caoutchouc synthétique) de protéines. La température de vulcanisation (140 à 220°C) doit suffire à les dénaturer.

Tableau 4 : Réponse allergique et niveau de protéines extractibles dans le caoutchouc naturel

Type de caoutchouc	Concentration en protéines mg/g	Réponse allergique au Prick Test		
		-	2 +	4 +
SMRL brut	< 0.020	90	10	0
SMRL mélange	< 0.020	100	0	0
SMRL vulcanisé	0.022	100	0	0
SMR 20 brut	< 0.020	90	10	00
SMR 20 mélange	< 0.020	100	0	
SMR 20 vulcanisé	< 0.020	100	0	0
RSS brut	< 0.020	88	0	12
RSS vulcanisé	0.027	100	0	0
Bouillotte	< 0.020	100	0	0
Gant latex	0.655	0	23	77

Prick Test : % de réaction à un test cutané réalisé sur 31 patients réputés sensibles
D'après Esah Yip, K. Turjanmaa - Journ. Nat. Rub. Research – 1994

7. Enjeux et risques pour la filière

Sur le plan technique : il a clairement démontré que le risque est lié à la qualité du lavage des gants en cours de fabrication, un lavage soigneux limite considérablement le risque de voir se développer des allergies. Un traitement de surface, chlorination ou dépôt d'une couche de polymère inerte, le supprime complètement. L'amidon, principale vecteur des protéines est de moins en moins employé voir interdit, on trouve en effet de moins en moins de gants poudrés sur le marché. Compte tenu des qualités et de ses propriétés, connues et appréciées des utilisateurs, et du prix plus élevé des gants produits à partir d'autres élastomères, les gants « latex naturel » conserveront dans l'avenir leur part de marché

Sur le plan économique, même si les traitements de surface en augmente un peu le prix, le gant « latex » conserve un net avantage de prix par rapport à tous les autres gants fabriqués à partir de latex de caoutchouc synthétique plus chers et parfois plus coûteux à mettre en œuvre.

Sur le plan juridique, la non vigilance des médecins dans les cas à risque continuera à être sanctionnée, mais de plus en plus, les patients à risque sont soumis à des test d'allergie préopératoires pour éviter tout accident. A l'image de ce qui se passe au USA, la juridiction deviendra de plus en plus lourde en cas d'accident.

Sur le plan physiologique, une plus grande vigilance reste la règle pour les personnes plus sensibles, les test préopératoires sont nécessaires pour ne pas dire obligatoires. Le traitement de surface et en corollaire la suppression de l'amidon garantissent l'innocuité des gants fabriqués avec du latex d'hévéa.

8. Situation aujourd'hui

On voit apparaître sur le marché des gants fabriqués à partir de latex "synthétique" en particulier Nitrile ou élastomères séquencés type SBS Styrène-Butadiène-Styrène. Les gants "latex" chlorinés ou revêtus d'un film élastomère se répandent, et vont rapidement supplanter les gants « poudrés ». Les analyses effectuées par les laboratoires agréés font état d'une diminution de la teneur globale en protéines des gants sur les cinq dernières années, résultat de plus de rigueur et de soin dans les opérations de lavage en cours de fabrication. Par contre, il n'existe toujours pas de méthode simple et rapide de dosage de ces protéines mettant en évidence le risque véritable. En effet la seule méthode existante, dite méthode de Lowry, ne permet qu'un dosage total des protéines extraites à partir des gants et seuls les essais cliniques apportent une réponse fiable. La Malaisie qui se dispute la place de premier producteur mondial avec la Thaïlande, a mis au point et lancé des règles de spécification des gants d'examen produits sur son territoire. La Communauté Européenne a fixé des seuils de tolérance cités au début du document. En dépit de ce risque, le gant « latex » garde la préférence du monde médical et devrait conserver sa part de marché.

9. Conclusion : transposition au cas des matelas

On a vu dans le présent rapport que le problème des allergies dues aux gants « latex » était du principalement à la présence d'amidon qui joue le rôle de pompe à protéines du fait de la présence d'agents anti-mottants fortement basiques comme la magnésie ou la silice, et de diffuseur dans l'atmosphère du fait que c'est une poudre. La suppression de l'amidon et son remplacement par un traitement de surface, chlorination ou dépôt d'une couche de polymère inerte, a permis d'éliminer totalement le risque d'allergie lié à l'usage des gants fabriqués avec du latex d'hévéa. Dans le cas des matelas, il n'est pas utilisé de produits du type silice ou amidon susceptibles d'entraîner les protéines sous la forme d'aérosol dans l'atmosphère. Sans vecteurs, ces protéines n'étant absolument pas volatiles ne peuvent pas se répandre dans l'air mais restent fortement liées au caoutchouc constituant principal du matelas. De plus, certaines d'entre elles sont fragiles et vont se dégrader avec le temps et donc perdre de leur virulence.

En fin, le fait d'entourer la mousse de latex d'une housse, l'isole complètement et évite tout contact direct avec l'utilisateur.

On peut donc considérer que le risque de voir se développer des problèmes d'allergies du à la présence de dérivés du latex d'hévéa est quasi nul dans le cas d'un usage normal de matelas.

ANNEXE

Méthodes de dosages des protéines les plus utilisées

Annexe

Méthodes de dosages des protéines les plus utilisées

Tests corporels

Le test cutané (prick test) est le plus courant : on inocule, à un millimètre sous la peau de l'avant bras, de faibles quantités d'extraits d'allergènes répertoriés (protéines hydrosolubles extraites de gants). Si la personne est sensible, une plaque rouge apparaît sur la peau dans les 15 minutes. La réponse est fonction de la concentration en allergène : la taille des plaques définira le degré de sensibilité du patient. Chez ceux qui présentent un eczéma, on procède au test péri cutané (patch test) : il s'agit d'appliquer la substance allergisante sur le dos et, deux jours plus tard, d'évaluer la réaction.

Méthodes biochimiques

La méthode la plus répandue est celle dite de Lowry. Il s'agit d'une méthode colorimétrique de Biuret, basée sur l'interaction des protéines avec les ions cuivriques dont la coloration est augmentée par le réactif de Folin-Ciocalteu. A ce jour, trois variantes ASTM (USA), CEN (Europe) et RRIM (Malaisie) sont en compétition. L'ISO travaille à leur harmonisation. Cette méthode, quelle qu'en soit la version, présente deux défauts : possibles interférences avec des produits chimiques entrant dans la composition des gants, dosage global de la "soupe" de protéines solubles venant des gants sans discernement de celles qui sont véritablement des allergènes.

Méthodes immunologiques

Parmi beaucoup d'autres, les deux méthodes décrites ci-dessous, quantitatives ou qualitatives, permettent de doser spécifiquement les allergènes protéiques du latex naturel car elles reposent sur l'affinité d'anticorps IgE ou IgG pour les seules protéines du latex (allergènes).

Méthode d'inhibition des IgE humaines : RAST inhibition

Pour réaliser un "RAST" (radioallergosorbant test), il faut disposer de supports de cellulose sur lesquels on a fixé par liaison covalente une quantité connue de protéines de latex provenant d'une préparation de référence commerciale de Pharmacia. L'essai RAST consiste à déposer une solution contenant les IgE humaines à doser sur le support de cellulose, puis à révéler, soit grâce à un anticorps anti-IgE marqué à l'iode radioactif (radio comptage), soit par une réaction colorée. Ainsi est mesurée la concentration en IgE humaines capables de reconnaître les protéines (allergènes) du latex.

Le "RAST inhibition" se déroule en deux phases :

1. Incubation des IgE spécifiques humaines en présence de l'extrait de latex à doser pendant une nuit.

2. Essai RAST proprement dit : dépôt d'une quantité connue du mélange précédent ; les IgE n'ayant pas réagi se fixent ; après lavage, révélation comme indiqué plus haut.

Une concentration élevée en IgE révélées traduit une faible teneur en protéines allergènes dans l'extrait de gant et inversement.

Le CIALP "Competitive Immunoassay for latex Antigenic Protein"

Cette méthode a été mise au point par le Dr Chabane dans le cadre de ses travaux dans l'équipe du Pr F. Leynadier à l'hôpital Rothschild. Elle présente l'avantage d'utiliser des IgG de lapin moins coûteuses à préparer. Par rapport au RAST inhibition, elle est plus rapide dans la mesure où c'est une méthode compétitive en un temps. Les résultats obtenus par le CIALP sont mieux corrélés avec ceux du RAST inhibition (IgE humaines) qu'avec ceux obtenus par la méthode de Lowry.

Cette méthode permet le dosage quantitatif des protéines antigéniques du latex reconnues par un sérum de lapin hyper-immunisé par du latex non ammoniacé.

Au départ, on fixe dans le fond des cupules d'une micro-plaque d'essai, des doses connues de protéines de latex non ammoniacé, standardisées in vivo et in vitro, identiques à celles ayant servi à immuniser le lapin. Une fois le standard fixé, on y ajoute l'extrait aqueux de gant et le sérum de lapin dilué. Après une nuit d'incubation et un lavage, on procède à la révélation : une teneur élevée en IgG de lapin résulte d'une faible teneur en protéines dans l'extrait de gant à doser et inversement. Le seuil de détection de la méthode est de 0.085 microg/g de gant.

N.B. La qualité du "standard" est très importante car il doit contenir l'ensemble des protéines (allergènes), afin d'être représentatif des latex de grand mélange utilisés par l'industrie.